



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Síndrome de Alport

Maria Rui Marrafa Torres

ABRIL'2019



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Síndrome de Alport

Maria Rui Marrafa Torres

Orientado por:

Dr. Marco António Alveirinho Cabrita Simão

ABRIL'2019

Resumo

A Síndrome Alport foi assim designada após Arthur C. Alport ter estabelecido uma associação entre nefrite hemorrágica congénita hereditária, défices auditivos e alterações oculares.

A transmissão desta doença é maioritariamente ligada ao X, sendo que os restantes casos são quase na totalidade atribuídos à transmissão autossómica recessiva. A causa é a existência de mutações nos genes COL4A3, COL4A4 e COL4A5, responsáveis pela codificação das cadeias $\alpha 3$, $\alpha 4$ e $\alpha 5$, respetivamente. Estas são elementos essenciais à estrutura do Colagénio tipo IV, constituinte indispensável à manutenção da integridade da membrana basal.

O diagnóstico clínico pode ser suscitado em indivíduos com história familiar, ou que apresentem hematuria persistente, proteinúria e/ou compromisso renal; diminuição da acuidade auditiva numa fase precoce; e alterações oculares como retinopatia periférica, ou a presença de lenticonus, sendo este último patognomónico da doença.

Perante a existência desta suspeita, é recomendada a realização de testes genéticos para estabelecer o diagnóstico definitivo, assim como o tipo de mutação e de hereditariedade, podendo estes implicar diferentes prognósticos e condutas terapêuticas.

Palavras chave: Síndrome de Alport; Colagénio tipo IV; Membrana basal

“O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FMUL.”

Abstract

Alport Syndrome was thus designated after Arthur C. Alport had established an association between hereditary congenital haemorrhagic nephritis, hearing loss, and ocular changes.

The transmission of this disease is mostly X-linked, and the remaining cases are almost entirely attributed to autosomal recessive inheritance. The disease is caused by mutations in the genes COL4A3, COL4A4 and COL4A5, which encode the $\alpha 3$, $\alpha 4$ and $\alpha 5$ chains, respectively. These are essential elements to the structure of the type IV collagen, an essential component to the maintenance of the integrity of the basement membrane.

Clinical diagnosis may be suspected in individuals with a family history, or who have persistent hematuria, proteinuria, and / or renal impairment; early-onset hearing loss; and ocular changes such as peripheral retinopathy, or the presence of lenticonus, the latter being pathognomonic of the disease.

Considering the existence of this suspicion, guidelines recommend genetic testing to establish the definitive diagnosis, as well as the type of mutation and transmission, which may imply different prognoses and therapeutic attitudes.

Key Words: Alport syndrome; Collagen IV; Basement membrane

Índice

Lista de abreviaturas.....	6
Introdução.....	7
Síndrome de Alport.....	8
Fisiopatologia	10
Manifestações Clínicas.....	13
Diagnóstico	16
Tratamento.....	19
Conclusão.....	21
Agradecimentos.....	22
Bibliografia	23

Lista de abreviaturas

SA – Síndrome de Alport

COL4 – Colagénio tipo IV

MBG – Membrana basal glomerular

DRT – Doença renal terminal

NGS – Next generation sequencing

MLPA – Multiplex ligation-dependent probe amplification

FSGF - Glomeruloesclerose Focal e Segmentar

OCT – Tomografia de Coerência Ótica

SRAA- Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

iECA – inibidor da enzima conversora da angiotensina

Introdução

A SA foi descrita pela primeira vez em 1927, por Arthur C. Alport, que terá sido o primeiro médico a conseguir estabelecer uma associação entre doentes que apresentavam nefrite hemorrágica familiar, surdez, e alterações oculares. Esta tríade foi alguns anos após a sua morte, designada de Síndrome de Alport ¹³.

É considerada uma doença rara, afetando cerca de 1:10 000 indivíduos na sua forma ligada ao X, e 1:50 000 indivíduos na sua forma autossómica recessiva, sendo que é considerada subdiagnosticada, uma vez que o diagnóstico é muitas vezes desvalorizado, sobretudo nas mulheres.

Esta Síndrome é causada por mutações nos genes COL4A3, COL4A4 ou COL4A5, responsáveis por codificar as cadeias $\alpha 3$, $\alpha 4$ e $\alpha 5$ do COL4, respetivamente. Este último é um constituinte fundamental da MBG, assim como de outras membranas presentes ao nível da cóclea e de algumas estruturas oculares, o que permite compreender o seu fenótipo.

Muitas mutações têm sido identificadas ao longo dos anos, sendo que 85% das famílias possuem transmissão ligada ao X, com mutações ao nível do gene COL4A5, e os restantes 15% com doença autossómica recessiva, com duas mutações nos genes COL4A3 e COL4A4. Raramente, é mencionada a existência de transmissão autossómica dominante, no entanto esta designação gera alguma controvérsia.

Perante a suspeita clínica de SA, o diagnóstico genético deve ser realizado, avaliando os três genes implicados na origem da mesma.

Neste trabalho, efetua-se uma revisão da fisiopatologia desta síndrome, assim como das suas manifestações clínicas e diagnóstico, e da implicação deste último como importante fator de prognóstico, fenótipo e conduta terapêutica.

Síndrome de Alport

A SA é uma doença glomerular hereditária, que se caracteriza pela existência de hematuria, falência renal progressiva, diminuição da capacidade auditiva e alterações a nível ocular.

É causada pela ocorrência de mutações nos genes COL4A3, COL4A4 ou COL4A5, que provocam a disrupção do heterotrímero $\alpha3\alpha4\alpha5$ do COL4, constituinte predominante das membranas basais presentes em vários órgãos, nomeadamente na MBG, cóclea, cápsula do cristalino e retina, o que permite explicar o seu fenótipo.

Em indivíduos nos quais há a suspeita desta patologia, os 3 genes previamente mencionados devem ser analisados, para pesquisa de alterações patológicas, e desta forma, poder estabelecer o diagnóstico. Outras avaliações devem também ser realizadas, nomeadamente exames oftalmológicos e otorrinolaringológicos, de forma a melhor caracterizar corretamente os vários aspetos da doença.

Várias mutações têm sido identificadas no decorrer dos anos, sendo que 85% das famílias possuem transmissão ligada ao X, com mutações ao nível do gene COL4A5 e os restantes 15% com doença autossómica recessiva, com duas mutações em trans (isto é, em diferentes cromossomas) nos genes COL4A3 e COL4A4. Numa pequena percentagem, é mencionada a existência de transmissão autossómica dominante. A falta de consenso quanto a este tipo de hereditariedade em indivíduos portadores de mutações em heterozigotia nos genes COL4A3 ou COL4A4, deve-se ao facto da maioria dos doentes afetados não apresentarem perda auditiva, anormalidades a nível ocular ou uma MBG lamelada, sendo que apenas uma pequena porção desenvolve DRT ².

No entanto, isto não significa que o seu prognóstico seja benigno, dado que uma minoria pode desenvolver falência renal de forma imprevisível, sendo esta associada à existência de outros fatores para a sua patogénese, que não exclusivamente fatores genéticos. Este facto é apoiado pela existência de elementos dentro da mesma família com a mesma mutação que apresentam função renal normalmente preservada ao longo da vida, contrariamente a outros que desenvolvem falência renal ^{14,15}.

Estabelecer o modo de hereditariedade é importante por vários fatores. Permite fornecer aconselhamento genético adequado, reconhecimento de outros membros da

família que possam estar em risco de ter a doença, determinar qual o risco de possíveis dadores vivos de rim para a realização do transplante renal, e permite também estabelecer o diagnóstico genético pré natal e pré implantação.

O tipo de mutação acarreta também diferentes prognósticos, uma vez que os doentes afetados podem apresentar um amplo espectro de fenótipos, dependendo da natureza da mutação da qual são portadores.

Foram ainda estabelecidas algumas implicações do genótipo a nível da terapêutica, como por exemplo, a presença de uma grande deleção ao nível do gene COL4A5 implica um aumento ligeiro, porém significativo, de doença anti membrana basal glomerular pós transplante ¹⁶⁻¹⁸. Adicionalmente, o diagnóstico genético pode permitir, no futuro, o desenvolvimento de terapêutica baseada na mutação subjacente.

Fisiopatologia

A MBG é uma estrutura especializada, cuja função é estabelecer uma barreira à filtração glomerular, estabelecendo a separação entre as células endoteliais e os podócitos. Esta membrana está exposta a forças mecânicas conduzidas através da pressão hidrostática dos capilares, sendo permeável à água e moléculas de pequeno calibre, e retendo na circulação sanguínea algumas macromoléculas, como por exemplo a albumina, de forma seletiva ³.

A MBG é formada durante o desenvolvimento embrionário, mais especificamente durante a glomerulogénese, através da fusão entre duas membranas basais, adquirindo a sua função de barreira pela adição de alguns componentes chave da matriz extra celular, entre eles o colagénio tipo IV, e outros como a laminina e proteoglicanos. Aquilo que confere à MBG a sua estrutura única são a distribuição e características específicas que algumas isoformas destes mesmos componentes, como por exemplo a laminina-521 ($\alpha 5\beta 2\gamma 1$) e a cadeia $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ do COL4, adquirem ³.

Assim, o estudo dos componentes que são responsáveis pela manutenção da integridade da MBG, permitiu o conhecimento daquilo que é atualmente considerada a constituição de um glomérulo saudável. No entanto, a disrupção de algum constituinte desta barreira pode alterar esta mesma função, levando ao compromisso da função renal, e em último caso à falência renal.

O COL4 encontra-se presente noutras membranas basais além da MBG, como a membrana basal coclear, da cápsula do cristalino, córnea e da retina, tendo em todas elas a função de lhes conferir suporte e estabilidade.

Existem 6 tipos de cadeias α no colagénio tipo IV, numeradas de $\alpha 1$ a $\alpha 6$, codificadas pelos genes COL4A1 e COL4A2 presentes no cromossoma 13; COL4A3 e COL4A4 no cromossoma 2 e COL4A5 e COL4A6 no cromossoma X.

Cada uma destas cadeias α é composta por um domínio N-terminal 7S, sequências de Gli-X-Y e um domínio não colagenoso NC-terminal. São estas repetições de forma ininterrupta de tripletos de aminoácidos Gli-X-Y que conferem ao colagénio a sua flexibilidade característica, possibilitando a sua integração na constituição de membranas de forma bem sucedida ¹⁹.

Estas cadeias α organizam-se de várias formas, originando três heterotrímeros, o $\alpha1\alpha1\alpha2$, $\alpha3\alpha4\alpha5$ e o $\alpha5\alpha5\alpha6$, estando distribuídos pelas diferentes partes do glomérulo. Existe, no decorrer do desenvolvimento glomerular, uma alteração a nível da composição do colagénio tipo IV, que implica a transição de $\alpha1\alpha1\alpha2$ presente numa fase mais imatura, para $\alpha3\alpha4\alpha5$, que é exclusivamente produzido ao nível dos podócitos, tornando-os assim um tipo celular fundamental na SA. Apesar de estes mecanismos de transição ainda não estarem completamente esclarecidos, a isoforma presente ao nível da membrana madura é considerada menos suscetível à degradação proteolítica, sendo considerada essencial à manutenção de uma estrutura íntegra na MBG, uma vez que lhe confere maior estabilidade a nível mecânico.

A referida transição para o heterotrímero $\alpha3\alpha4\alpha5$ ocorre também ao nível da cóclea (stria vascularis), córnea (nas membranas de Descemet e de Bowman), na capsula do cristalino e ao nível da retina (na membrana interna e na membrana de Brunch)⁴.

Na SA verifica-se um defeito ao nível da transição, durante a glomerulogénese, de $\alpha1\alpha1\alpha2$ para $\alpha3\alpha4\alpha5$, ficando a primeira predominantemente presente na MBG madura.

Deste modo é possível relacionar a ausência ou diminuição de cadeias $\alpha3\alpha4\alpha5$, e consequente expressão de uma variante patológica do COL4, com a disrupção da MBG, que leva a posteriores alterações a nível glomerular.

Entre estas, o apagamento dos podócitos, a alteração ao nível da sua orientação e a disrupção da fenda diafragmática, causam compromisso da função de barreira à filtração glomerular, levando ao desenvolvimento de proteinúria. Os podócitos lesados podem ainda transmitir estas lesões aos podócitos saudáveis adjacentes, ajudando a propagar a lesão renal, que culmina com a sua perda pela quebra de ligação entre os mesmos e a MBG, com a sua apoptose.

A interação entre a MBG e os podócitos é feita através de recetores do colagénio, como o DDR1 ou DDR2 do tipo tirosina cinases, e integrinas como $\alpha1\beta1$ ou $\alpha2\beta1$. Estes recetores normalmente reconhecem a estrutura em tripla hélice do COL4. Assim, nos doentes com SA, a severidade relaciona-se com a distância entre a mutação e o domínio NC1. Os recetores ao nível dos podócitos, quando ativados pelo colagénio mutado, alteram a sua transdução de sinal, para uma hiper regulação de fatores pró fibróticos, como o TGF- β , CTGF, MMPs 2 e 9 e quimiocinas¹.

Com o tempo, estas alterações, que se pensa terem sido iniciadas numa tentativa de mecanismo de reparação celular, tornam-se deletérias, levando à acumulação de matriz extra celular e glomeruloesclerose, assim como fibrose renal devido à formação de fibroblastos pela transição epitélio-mesênquima.

Foi também sugerido que a deficiência na substituição da forma imatura das lamininas $\alpha1\beta1\gamma1$ e $\alpha5\beta1\gamma1$, pela forma madura de laminina $\alpha5\beta2\gamma1$, é em parte responsável pelas alterações na maturação da MBG nos doentes com Síndrome de Alport. Os exatos mecanismos ainda não estão totalmente esclarecidos^{20,21}.

Manifestações Clínicas

Perante doentes que apresentem hematúria persistente e/ou alteração da função renal, com perda auditiva de início precoce ou retinopatia periférica; ou doentes que tenham história familiar de SA ou de hematúria e disfunção renal sem outra causa aparente, o diagnóstico de SA deve ser suspeitado e investigado.

A presença de alterações oculares como o lenticonus anterior, retinopatia central pigmentar, ou a diminuição da espessura da retina temporal, é patognomónica da doença, podendo ser utilizadas para a confirmação do seu diagnóstico^{22,23}.

1. Manifestações Renais

Análises da função renal, nomeadamente através da medição da hematúria, proteinúria e albuminúria, são essenciais ao diagnóstico da patologia renal associada a esta síndrome.

As crianças com a doença são geralmente diagnosticadas ao longo da primeira década de vida, altura em que são tipicamente oligossintomáticas, com hematúria ligeira e proteinúria de baixo grau. À medida que a doença progride, há um agravamento progressivo da proteinúria com compromisso da função renal, e eventual progressão para falência renal em idade precoce.

2. Manifestações Oculares

Os sintomas oculares associados à SA podem, em última instância, culminar em perda visual. Em cerca de 40% dos doentes, estas alterações visuais podem ser precoces, precedendo o aparecimento das manifestações renais.

A alteração da estrutura do colagénio tipo IV afeta as membranas basais da córnea, cápsula do cristalino e retina, associando-se a opacidades da córnea, lenticonus anterior, retinopatia pigmentar e diminuição da espessura da membrana retiniana. Tipicamente, estas alterações não se associam a compromisso da visão, podendo algumas ser corrigidas, como no caso do lenticonus. Contrariamente, algumas alterações

comprometem a acuidade visual, podendo culminar em amaurose. Exemplos disto são a distrofia polimórfica posterior da córnea, maculopatia, e a existência de um buraco macular de grandes dimensões.

Alguns destes sintomas podem sugerir fortemente o diagnóstico, como o lenticonus e a retinopatia central pigmentar, que geralmente se associam ao desenvolvimento de insuficiência renal antes dos 30 anos de idade.

Por vezes, os sintomas oculares podem, além do diagnóstico, sugerir o padrão de hereditariedade. A existência de retinopatia periférica na mãe de um doente do sexo masculino que se apresenta com hematúria, sugere doença ligada ao X. A presença de retinopatia central ou lenticonus numa mulher, sugere que a doença esteja associada a transmissão autossômica recessiva⁴.

É fundamental efetuar uma correta avaliação oftalmológica a todos os doentes com este diagnóstico, consistindo num exame ocular com lâmpada de fenda, retinografia e OCT. A realização desta avaliação, além de ser facilmente acessível, rápida e segura, pode ajudar ao diagnóstico, sobretudo em casos em que o diagnóstico genético não se encontre disponível, ou se os resultados não tiverem sido conclusivos. São também fundamentais para acompanhar a progressão da doença, assim como o desenvolvimento de complicações, como a formação de um buraco macular.

3. Manifestações auditivas

Um dos principais aspetos da Síndrome de Alport é o desenvolvimento de surdez neurossensorial de alta frequência, que está presente em cerca de 80% dos doentes. Este problema geralmente manifesta-se na infância, na altura da idade escolar, ou na segunda década de vida. Muito raramente pode progredir até surdez total.

Apesar dos mecanismos fisiopatológicos da surdez nesta síndrome não estarem completamente estabelecidos, foi verificada uma associação entre esta e o desenvolvimento de DRT. Desta forma, a surdez é considerada um importante fator de prognóstico²⁴.

4. Outras manifestações

Estes doentes também apresentam risco aumentado de atraso de crescimento, infecções e eventos cardiovasculares, quando comparados com a população geral ¹. Estes últimos podem manifestar-se como anormalidades a nível da vasculatura, como rutura de aneurismas intracranianos durante a adolescência, e patologia aórtica (dilatação, disseção ou formação de aneurismas) em idade jovem. Além disto existem alguns casos reportados de alterações a nível valvular, nomeadamente prolapso da válvula mitral, e defeitos ao nível do septo interventricular. Estes achados tornam importante a realização de exames complementares de diagnóstico que permitam o estudo destas mesmas patologias.

Outra associação rara, porém patognomónica da doença é a Leiomiomatose do esófago, causada por grandes deleções no gene COL4A5 e COL4A6 ²⁵. Esta condição consiste no desenvolvimento de tumores benignos nodulares constituídos por células musculares lisas, que se manifesta geralmente como disfagia.

Diagnóstico

Na SA é extensamente estabelecida e descrita uma relação genótipo-fenótipo.

O gene COL4A5 está localizado ao nível do cromossoma X, assim, pacientes do sexo masculino que sejam homozigóticos na mutação deste mesmo gene, são gravemente afetados; ao passo que portadoras da mutação em heterozigotia do sexo feminino podem apresentar uma ampla variedade de sintomas, desde hematúria isolada, a DRT. Isto deve-se ao fenómeno de imprinting (no qual um alelo de cada gene nos dois cromossomas X é aleatoriamente inativado nos indivíduos de sexo feminino). Desta forma, mulheres portadoras de mutações no gene COL4A5 causador de SA ligada ao X, podem ter um risco superior de DRT do que indivíduos em heterozigotia para mutações autossómicas recessivas nos genes COL4A3 e COL4A4. No entanto, homens homozigóticos para mutações no gene COL4A5 têm um quadro clínico e prognóstico semelhantes a indivíduos homozigóticos para as mutações nos genes COL4A3 e COL4A4, responsáveis pela SA autossómica recessiva ¹.

Algumas mutações (inserções, deleções, mutações nonsense e splicing, substituições do aminoácido Gli (Glicina) pelo Arg, Glu ou Asp) são responsáveis por aumentar a probabilidade de um fenótipo mais severo, com falência renal numa idade precoce, retinopatia central e lenticonus. Esta correlação genótipo-fenótipo verifica-se em homens com a doença ligada ao X, assim como em homens e mulheres que possuem a forma autossómica recessiva.

Para confirmar o diagnóstico de Síndrome de Alport Ligada ao X, é necessário demonstrar a variante patológica do gene envolvido (COL4A5). Da mesma forma, a evidência da existência de duas variantes patogénicas dos genes COL4A3 e COL4A4, permite o estabelecimento do diagnóstico de SA autossómico recessivo.

Em indivíduos nos quais há a suspeita de Síndrome de Alport, todos os 3 genes (COL4A3, COL4A4 e COL4A5) devem ser testados, para detetar a existência de variantes patológicas. Isto é atualmente feito através de tecnologia de NGS, utilizando um painel customizado para testar simultaneamente os respetivos genes. O diagnóstico genético constitui assim, atualmente, o gold standard para um diagnóstico definitivo de SA.

Esta técnica permite a identificação de cerca de 95% das variantes missense e nonsense, inserções e deleções, e variantes splicing do COL4A. No entanto, quando tal não é possível dada a diminuição da sensibilidade da NGS para a detecção de alguns casos de duplicações, deleções ou inserções, o DNA deve ser novamente analisado, revendo os dados obtidos através da sequenciação, ou utilizando MLPA, que permite detetar os restantes 5% ². Perante a incapacidade de provar a existência de mutação no COL4 num indivíduo em que há forte suspeita do diagnóstico, este deve ser revisto, assim como proceder à correta avaliação e verificação dos dados clínicos que o suportam. Alguns destes casos constituem variantes causadas por splicing profundo ou por mosaicismo, necessitando de outro tipo de avaliação, como a high-depth NGS, permitindo ultrapassar esta dificuldade e o estabelecer do diagnóstico.

O diagnóstico genético demonstrou que as mutações nestes mesmos genes podem estar também presentes em cerca de 30% dos casos de FSGS com início na idade adulta ^{26,27}. Deste modo, aconselha-se a realização dos testes genéticos para a sua detecção, em adição aos restantes exames necessários à sua adequada avaliação.

A realização de testes genéticos para estabelecer o diagnóstico tem provado ser mais sensível e mais específica, quando em comparação com a realização de biópsias renal e cutânea. Além disto, confere ainda as vantagens de ser menos invasiva e de fornecer informação preditiva acerca da severidade e prognóstico da doença. O conhecimento da mutação em causa permite também que os restantes membros da família sejam testados de forma subsequente. Adicionalmente, existe o benefício de possibilitar a investigação e a criação de tratamentos dirigidos a uma mutação específica num futuro próximo ².

De ressaltar que a utilização da biópsia renal permite a visualização mais exata do número e grau de lesão presentes a nível glomerular, a nível tubulo-intersticial, assim como a detecção de outras anormalidades, como a glomerulonefrite IgA, ou a FSGS, patologias comumente coexistentes com a SA ²⁸.

Em indivíduos nos quais o quadro clínico é atípico, o diagnóstico pode constituir um desafio, sendo muitas vezes desvalorizado. Nestes casos, como por exemplo se não existirem quaisquer manifestações extra renais e a proteinúria for o sintoma dominante, é fundamental que o clínico possua um alto grau de suspeição para que o diagnóstico

possa ser estabelecido. Avaliar os pais destes indivíduos para a existência de hematúria, pode trazer vantagens.

No entanto, a existência de sintomas típicos pode ser altamente sugestiva do diagnóstico após uma extensa avaliação clínica. Esta avaliação diagnóstica deve incluir múltiplos dados, nomeadamente a recolha cuidadosa da história familiar, análises à urina para a pesquisa de eritrócitos, acantócitos e proteinúria, uma avaliação ocular que inclua a realização de retinografia, um exame com lâmpada de fenda para pesquisa de lenticonus, e idealmente um OCT; e uma audiometria para a avaliação da acuidade auditiva e pesquisa de défices.

O diagnóstico precoce com base numa história familiar positiva pode ser estabelecido através da realização de testes genéticos em crianças pré sintomáticas, com um impacto positivo no prognóstico por permitir a instituição de terapêutica adequada antecipadamente.

Além do teste genético, que constitui o gold standard para o diagnóstico, também pode ser equacionada a realização de uma biópsia cutânea, visto que a cadeia $\alpha 5$ do colagénio se encontra presente na membrana basal da mesma. Este método é, no entanto, comparativamente menos eficaz em estabelecer o diagnóstico ²⁹.

Perante a existência de dúvida no diagnóstico, a realização de uma biópsia renal com recurso à microscopia eletrónica deve ser ponderada. A utilização desta técnica permite a visualização de alterações patognomónicas de SA, incluindo quebra e espessamento da MBG, que adquire o aspeto lamelar típico, e o desaparecimento dos podócitos ¹. Este era, anteriormente ao desenvolvimento do diagnóstico genético, o método de diagnóstico preferencialmente utilizado.

Tratamento

O diagnóstico precoce da SA é importante, uma vez que a terapêutica com bloqueadores do SRAA pode, quando instituído numa fase precoce, reduzir a progressão para DRT.

Assim, múltiplos estudos têm vindo a comprovar a eficácia e segurança na utilização de iECAs e de antagonistas dos recetores da aldosterona, AT1, em crianças com doença renal crónica. Perante a existência concomitante da hipertensão arterial, o efeito anti-hipertensivo do uso de iECA provou reduzir a proteinúria e preservar a taxa de filtração glomerular, de acordo com o estudo ESCAPE ^{5,6}. Assim, o início precoce da terapêutica com estes fármacos permite atrasar o desenvolvimento de DRT, assim como prolongar a sobrevivência e melhorar a qualidade de vida ⁷. Contrariamente, a instituição da terapia após o surgimento de proteinúria já não acarreta vantagens tão evidentes ⁸.

No entanto, os efeitos benéficos destes fármacos não se devem exclusivamente ao seu potencial hipertensor, visto que o Ramipril alcançou os mesmos efeitos em doentes normotensos. Uma explicação proposta é que o uso de iECA bloqueia o efeito da angiotensina II produzida localmente, responsável por promover a fibrogénese ^{8,9,12}.

As restantes decisões terapêuticas devem ser baseadas na história familiar do doente, assim como na mutação subjacente, preconizando assim uma abordagem individualizada.

Quando é atingida a necessidade de terapia de substituição renal, o transplante renal é associado a excelentes resultados a longo prazo. Estudos conduzidos ao longo das últimas décadas têm demonstrado de forma consistente que as taxas de sobrevivência dos doentes e respetivos enxertos em doentes com SA têm igualado, ou mesmo superado, as mesmas taxas em doentes submetidos a transplante devido a outras causas de DRT ¹⁰. Para este efeito, é fundamental realizar uma seleção cuidadosa do dador, podendo os testes genéticos ajudar no estudo de possíveis dadores familiares do portador da mutação.

Apesar do transplante renal ser o método de tratamento idealmente utilizado para doentes com SA e DRT, é importante reforçar que aqueles que necessitam de diálise crónica também exibem relativamente bons resultados, mostrando que as taxas de

sobrevivência em indivíduos do sexo masculino com SA são superiores às dos doentes da amostra de controlo, quer para hemodiálise, quer para diálise peritoneal, de acordo com o estudo ERA-EDTA ¹¹.

Cerca de 2-3% dos doentes sofrem de doença anti-MBG pós transplante, que apesar de rara, constitui uma complicação potencialmente devastadora. Os doentes afetados são quase exclusivamente do sexo masculino portadores de SA ligada ao X, com mutações associadas a pior prognóstico como as nonsense ou deleções, que progridem para DRT antes dos 40 anos de idade e exibem surdez neurossensorial ¹⁰.

A maior parte dos casos ocorre nos primeiros 12 meses pós transplante, apesar de alguns registos reportarem a sua ocorrência alguns anos depois. Geralmente manifesta-se por hematúria, que pode evoluir para rejeição do enxerto em cerca de 75% dos casos. Nesta situação, a realização de plasmaferese e administração de ciclofosfamida são intervenções plausíveis, porém muitas vezes falíveis no que toca a conservar a função do enxerto. A realização de biópsia do rim afetado permite a confirmação do diagnóstico.

Atualmente não estão disponíveis terapias que comprovadamente previnam a ocorrência de alterações oculares ou perda auditiva ¹.

Alguns avanços terapêuticos têm sido estudados, nomeadamente a utilização de células estaminais para tentar reconstituir a estrutura da MBG, no entanto há necessidade de melhor compreensão da sua aplicação na doença em humanos.

Conclusão

A SA constitui um distúrbio hereditário associado a mutações no COL4, sendo caracterizada por comprometimento a nível auditivo, renal e ocular, com diferentes manifestações fenotípicas, variando de acordo com o genótipo.

O seu diagnóstico implica uma apreciação cuidadosa do doente, assim como da sua história familiar. Devem também ser analisadas as suas funções renal, ocular e auditiva. A utilização do diagnóstico genético constitui uma vantagem, permitindo uma abordagem mais individualizada de cada doente.

Tal metodologia é também aplicada em termos terapêuticos, devendo este ser adequado ao sexo, situação clínica, tipo de mutação e história familiar, nomeadamente a idade de desenvolvimento de DRT nos familiares.

A disponibilidade de terapêutica segura e eficaz, como os fármacos bloqueadores do SRAA permite o controlo da progressão da doença, assim como aumento da sobrevivência e qualidade de vida.

A realização de futuros ensaios clínicos pode não só constituir uma forma de melhorar o conhecimento acerca da fisiopatologia da SA, como permitir a criação de terapêutica mais eficaz e segura.

Agradecimentos

Quero antes de mais agradecer ao Professor Óscar Dias e ao Dr. Marco Simão, por terem possibilitado o desenvolvimento deste trabalho, e pela disponibilidade demonstrada ao longo da sua realização.

A todos os meus amigos e familiares, que ao longo destes anos me acompanharam e motivaram na realização de todos os meus projetos, em especial à minha mãe, cuja força e confiança depositadas em mim foram a razão de isto ter sido alcançável.

Bibliografia

- 1) Kruegel, J., Rubel, D. and Gross, O. (2012). Alport syndrome—insights from basic and clinical research. *Nature Reviews Nephrology*, 9(3), pp.170-178.
- 2) Savige, J., Ariani, F., Mari, F., Bruttini, M., Renieri, A., Gross, O., Deltas, C., Flinter, F., Ding, J., Gale, D., Nagel, M., Yau, M., Shagam, L., Torra, R., Ars, E., Hoefele, J., Garosi, G. and Storey, H. (2018). Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome. *Pediatric Nephrology*.
- 3) Chew, C. and Lennon, R. (2018). Basement Membrane Defects in Genetic Kidney Diseases. *Frontiers in Pediatrics*, 6.
- 4) Savige, J., Sheth, S., Leys, A., Nicholson, A., Mack, H. and Colville, D. (2015). Ocular Features in Alport Syndrome: Pathogenesis and Clinical Significance. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(4), pp.703-709.
- 5) Wuhl, E., Mehls, O. & Schaefer, F (2004). Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int.* 66, 768–776.
- 6) Wuhl, E. et al. (2009). Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N. Engl. J. Med.* 361, 1639–1650.
- 7) Gross, O. et al. (2012). Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int.* 81, 494–501.
- 8) Gross, O. et al. (2003). Preemptive ramipril therapy delays renal failure and reduces renal fibrosis in COL4A3-knockout mice with Alport syndrome. *Kidney Int.* 63, 438–446.
- 9) Gross, O. et al. (2004). Antifibrotic, nephroprotective potential of ACE inhibitor vs AT1 antagonist in a murine model of renal fibrosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 19, 1716–1723.
- 10) Kashtan, C. (2018). Renal transplantation in patients with Alport syndrome: patient selection, outcomes, and donor evaluation. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, Volume 11, pp.267-270.
- 11) Temme J, Kramer A, Jager KJ, et al. Outcomes of male patients with Alport syndrome undergoing renal replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7 (12):1969-1976

- 12) Kagami, S. (2012). Involvement of glomerular renin-angiotensin system (RAS) activation in the development and progression of glomerular injury. *Clin. Exp. Nephrol.* 16, 214–220.
- 13) Williamson, D. (1961). A. Alport's syndrome of hereditary nephritis with deafness. *Lancet* 2, 1321–1323.
- 14) Fallerini C, Dosa L, Tita R, Del Prete D, Feriozzi S, Gai G, Clementi M, La Manna A, Miglietti N, Mancini R, Mandrile G, Ghiggeri GM, Piaggio G, Brancati F, Diano L, Frate E, Pinciaroli AR, Giani M, Castorina P, Bresin E, Giachino D, De Marchi M, Mari F, Bruttini M, Renieri A, Ariani F (2014) Unbiased next generation sequencing analysis confirms the existence of autosomal dominant Alport syndrome in a relevant fraction of cases. *Clin Genet* 86:252–257.
- 15) Fallerini C, Baldassarri M, Trevisson E, Morbidoni V, La Manna A, Lazzarin R, Pasini A, Barbano G, Pinciaroli AR, Garosi G, Frullanti E, Pinto AM, Mencarelli MA, Mari F, Renieri A, Ariani F (2017) Alport syndrome: impact of digenic inheritance in patients management. *Clin Genet* 92:34–44.
- 16) Zhou J, Mochizuki T, Smeets H, Antignac C, Laurila P, de Paepe A, Tryggvason K, Reeders ST (1993) Deletion of the paired alpha 5(IV) and alpha 6(IV) collagen genes in inherited smooth muscle tumors. *Science* 261:1167–1169.
- 17) Kashtan CE, Butkowski RJ, Kleppel MM, First MR, Michael AF (1990) Posttransplant anti-glomerular basement membrane nephritis in related males with Alport syndrome. *J Lab Clin Med* 116:508–515.
- 18) Ding J, Zhou J, Tryggvason K, Kashtan CE (1994) COL4A5 deletions in three patients with Alport syndrome and posttransplant antiglomerular basement membrane nephritis. *J Am Soc Nephrol* 5:161–168.
- 19) Hofmann H, Voss T, Kuhn K, Engel J. (1984) Localization of flexible sites in thread-like molecules from electron micrographs. Comparison of interstitial, basement membrane and intima collagens. *J Mol Biol* 172:325–43.
- 20) Wiradjaja, F., DiTommaso, T. & Smyth, I. (2010). Basement membranes in development and disease. *Birth Defects Res. C Embryo Today* 90, 8–31.
- 21) Miner, J. H. (2011). Organogenesis of the kidney glomerulus: focus on the glomerular basement membrane. *Organogenesis* 7, 75–82.

- 22) Wang YY, Rana K, Tonna S, Lin T, Sin L, Savige J (2004) COL4A3 mutations and their clinical consequences in thin basement membrane nephropathy (TBMN). *Kidney Int* 65:786–790.
- 23) Hanson H, Storey H, Pagan J, Flinter F (2011) The value of clinical criteria in identifying patients with X-linked Alport syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:198–203.
- 24) Jais, J. P. et al. (2003). X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a “European Community Alport Syndrome Concerted Action” study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 14, 2603–2610.
- 25) Gross, O. & Weber, M. (2005). From the molecular genetics of Alport’s syndrome to principles of organo-protection in chronic renal diseases [German]. *Med. Klin. (Munich)* 100, 826–831.
- 26) Gast C, Pengelly RJ, Lyon M, Bunyan DJ, Seaby EG, Graham N, Venkat-Raman G, Ennis S (2016) Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 31:961–970.
- 27) Voskarides K, Damianou L, Neocleous V, Zouvani I, Christodoulidou S, Hadjiconstantinou V, Ioannou K, Athanasiou Y, Patsias C, Alexopoulos E, Pierides A, Kyriacou K, Deltas C (2007) COL4A3/COL4A4 mutations producing focal segmental glomerulosclerosis and renal failure in thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 18:3004–3016.
- 28) Savige J, Rana K, Tonna S, Buzza M, Dagher H, Wang YY (2003) Thin basement membrane nephropathy. *Kidney Int* 64:1169–1178.
- 29) Hertz, J. M. (2009). Alport syndrome. Molecular genetic aspects. *Dan. Med. Bull.* 56, 105–152.